

特集：心臓突然死を考える

心筋症の病理

- Duchenne 型筋ジストロフィー 剖検例における心臓病変の検討 -

香 川 典 子

徳島大学医学部保健学科検査技術科学専攻 形態系検査学講座

(平成17年11月7日受付)

(平成17年11月18日受理)

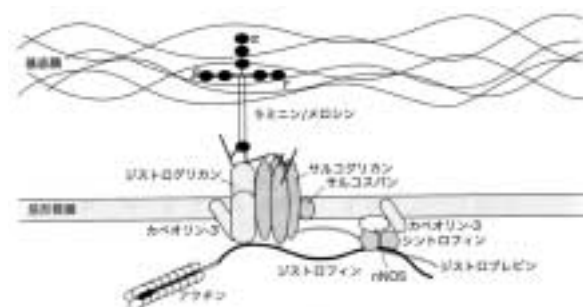
はじめに

家族性肥大型心筋症の一家系において心筋 β ミオシン重鎖遺伝子の点変異が報告されて以来¹⁾, 心筋症では多様な遺伝子異常が同定され, 拡張型心筋症でも原因遺伝子としてジストロフィン²⁾, デスミン³⁾遺伝子などが発見されている。

進行性筋ジストロフィーは遺伝様式, 臨床病態の違う多くの病型があるが, 骨格筋の病理組織像は萎縮と変性を示すジストロフィック変化とよばれる共通の所見を呈する。このうち, Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は X 連鎖性劣性遺伝形式を呈する, 最も頻度が高く, かつ重篤な筋ジストロフィーである。1987年, 原因遺伝子が解明され, 遺伝子産物がジストロフィンと命名された⁴⁾⁵⁾。ジストロフィンは筋細胞膜の内側にあって, 収縮蛋白を細胞膜に固定し, 細胞膜を補強している (図1)。ジストロフィンの欠損する DMD では筋収縮による機械的損傷に対する抵抗性の低下が筋崩壊を招くと考えられている。

DMD と同じ遺伝形式をとり, より軽症型のもは, 臨床的に病像, 経過, 予後が DMD と非常に異なっており, Becker 型筋ジストロフィー (BMD) と区別されてきた。ジストロフィン遺伝子異常の結果, ジストロフィンタンパクが欠損した場合 DMD となり, 遺伝子変異がインフレームであった場合などで不完全ながらもある程度機能を有するジストロフィンが作られた場合, 軽症型の BMD となる。以前から DMD/ BMD には骨格筋のみならず心筋にも変化があることが知られており, 心不全の原因と推測されている。

また, 骨格筋病変が乏しく心筋障害, 心不全の顕著な例があり, 心臓型ジストロフィーと報告されていたが,

ジストロフィンおよび
ジストロフィン結合糖タンパク質群の模式図

林 由起子、内科87:709, 2001

図1 ジストロフィンおよびジストロフィン結合糖タンパク質群の模式図

ジストロフィンは筋細胞膜直下に存在し, そのN末端において, 細胞骨格蛋白質であるアクチンと結合しており, C末端でジストロフィン結合タンパクと結合して複合体を形成して, 細胞膜と結合している。さらにジストロフィン結合蛋白質はラミニンを介して, 細胞外マトリックスと結合している。ジストロフィンは細胞骨格と細胞マトリックスを結合することにより, 筋細胞膜の安定化に寄与している。ジストロフィンの欠損により筋細胞膜が不安定となり, 筋崩壊がおこると考えられている。

前述のごとく家族性拡張型心筋症を呈する家系で, ジストロフィン遺伝子異常が報告され, X 連鎖性拡張型心筋症 (XLDCM) と呼ばれる。XLDCM では筋萎縮や筋力低下などの骨格筋症状は目立たないが, 10-20歳代で拡張型心筋症によって急速に進行するうっ血性心不全症状を主徴とする。

臨床像は異なるため区別されてきた DMD, BMD, XLDCM は, いずれもジストロフィンの異常によって引き起こされるので, ジストロフィノパチーと総称される (表1)。

ジストロフィノパチーのうち, 症例数が多く, 比較的

よく解析されている DMD 剖検心の病理学的特徴について述べる。

表 1 . ジストロフィン欠損によるジストロフィノパシー

疾患名	遺伝子座	遺伝形式	原因遺伝物質
XLDCM DMD BMD	Xp21 .1	X-linked Recessive	Dystrophin

XLDCM, x-linked dilated cardiomyopathy
DMD, Duchenne muscular dystrophy
BMD, Becker muscular dystrophy

DMD 心の肉眼所見

自験 DMD41例の心重量は120g から590g と正常重量の約1/2から2倍近くまであり、症例によって著しい差が見られた(図2)。心重量について、DMD285例を対象としたわれわれの検討では、減少109例、正常107例、増大69例で、ほぼ1/3ずつであった(表2)。ただし死亡年齢層を区分してみると、14歳以下では増加例が多く、15歳から24歳の年齢層では減少例が多い。25歳以上

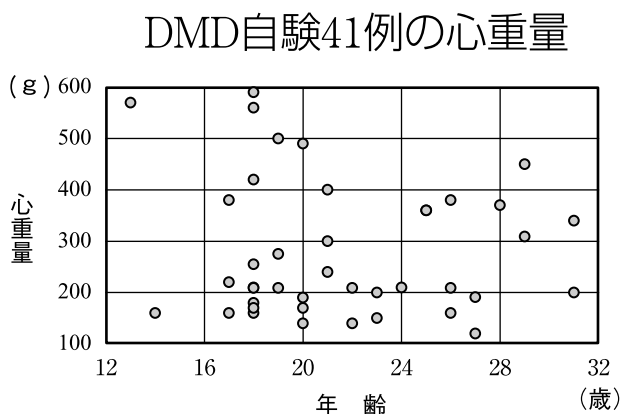


図 2 DMD 自験41例の心重量
120g から590g とかなりの開きがある。

表 2 . DMD 剖検285例の年齢別心重量

剖検年齢(歳)	重量減少(%)	正常重量(%)	重量増加(%)	計(%)
10～14	7(24.2)	11(37.9)	11(37.9)	29(100)
15～19	53(39.0)	45(33.1)	38(27.9)	136(100)
20～24	40(54.1)	22(29.7)	12(16.2)	74(100)
25～40	9(19.6)	29(63.0)	8(17.4)	46(100)
計	109(38.2)	107(37.6)	69(24.2)	285(100)

(筋ジストロフィー剖検登録票による)

の生存例では重量が正常な症例が最も多かった。

重量増加例では66%に心室壁の肥厚、80%以上に心腔の拡張など拡張型心筋症の肉眼像を呈し、心不全の頻度が高かった(表3)。肉眼的に捉えることのできる線維化巣(瘢痕)は心重量にかかわらず、半数の症例に見られた(図3)。線維化の強い部位は左室後壁と側壁で、壁の外側を主座としている点が心筋梗塞の線維化とは異なり、特徴的であった(図4)。

表 3 . DMD 剖検例の心重量と肉眼所見

	重量減少	正常重量	重量増加
壁肥厚	14.9%*	25.5%	66.2%
心腔拡張	21.8	38.7	80.9
肉眼的線維化	46.5	50.0	58.5

*「心室壁肥厚は重量減少例の14.9%に認められた」
(筋ジストロフィー剖検登録票による)

DMD 心の組織学的所見

心の病理学的所見の中で最も顕著に認められる変化は線維化であった。脱落心筋線維を置き換える置換性の線維化が目立った(図5)。線維化巣内に島状に残存した心筋には、肥大筋、細径化した筋が混在していた。繊維化巣から離れた部位の心筋は肥大心筋と細径化心筋とが集団を形成する傾向があった(図6)。

DMDの骨格筋は脂肪組織の浸潤や間質の線維化が進行する以前に、筋線維の萎縮・変性・壊死・再生など多様な変化が認められる(図7)。心筋でも線維化の前に骨格筋における同様の変性が観察される。すなわち、空胞変性、横紋配列の乱れ・消失、筋線維の膨化、硝子様変性など、詳細に観察すればほとんどの症例で認められたが、線維化ほど顕著ではなかった(図5)。骨格筋の硝子様変性は筋細胞質が好酸性・無構造に染まり、筋細胞直径が正常か正常よりもやや大きくなっているのに

対して、心筋では筋細胞直径が正常と同じか減少していることが多く、核が濃縮または消失していた。心筋変性は線維化周辺の心筋に多く見られた。また、これらの心筋変性は心筋梗塞や心筋炎などにもみられ、DMD 特異的变化とは考えられなかった。

なお、再生と考えられる変化は認められなかった。

DMD の骨格筋は末期には脂肪繊維化し、ほとんど消失するが、同じ横紋筋である心筋は線維化をきたし、症例により拡張型心筋症や萎縮心など多様な心臓病理所見を呈している。DMD では脊柱変形による種々の程度の胸郭変形があることが心臓偏位や呼吸障害をきたし、心臓病変を複雑にしている一因と思われる。



図3 DMD における心臓の肉眼変化
560g と重量増加のある下の心臓は、心腔拡張を示している。上の心臓は200g と重量が減少しており、心腔拡張はない。しかし、どちらも白色の線維化（瘢痕）が認められる。



図4 DMD における心筋線維化の分布
左の心臓は150g と軽くなっており、右は420g と重量増加しているが、心筋の線維化巣（白色）の分布は左心室の側壁から後壁にかけて線維化がみられる（写真下側が後ろ）。また、心筋梗塞にみられる線維化とは異なり、心室壁の外側により強い傾向が特徴的である。

DMD 心における細胞接着因子の発現

心筋梗塞や心筋症における心筋細胞の細胞接着分子の発現が収縮力低下や不整脈発生に関与していることが報告されている⁷⁾。

われわれは細胞接着分子 NCAM, N-cadherin, β -catenin, および gap junction を構成する connexin43 について免疫組織化学的に検討したところ、いずれも心筋細胞の介在板に発現し、DMD 例では対照に比べ発現が減弱していた（図 8a, b, 9）。しかし、細胞接着分子の発現低下の程度と心重量や臨床的心所見との関連性は明らかにでき

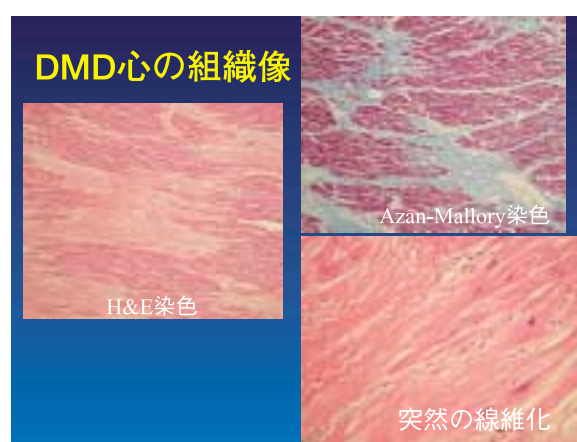


図5 DMD 心の組織像
組織学的所見でもっとも目立つものは線維化である。線維化の部分は HE 染色で淡紅色に染まる。膠原線維を青、筋染色を赤く染める Azan-Mallory 染色では、線維化巣が青く染まっている。個々の心筋細胞を取り囲むように線維が増える間質性線維化ではなく、置換型の線維化である。心筋細胞と線維化巣の接点をみると、横紋の見える心筋細胞から横紋が不明瞭となって膠原線維に変化している（突然の線維化）。骨格筋が変性、壊死、壊死筋の処理、など段階的な所見を呈するのと対照的である。また、線維化巣の近くの心筋は代償作用のせい、核が大きく濃染する肥大筋を認める。

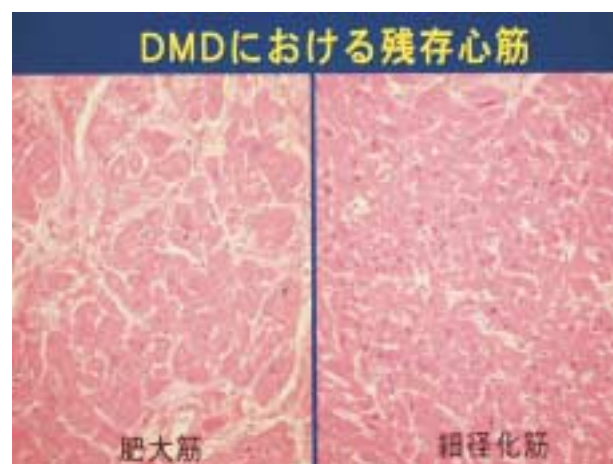


図6 DMD における残存心筋
線維化から離れた部分の残存心筋は肥大した心筋と直径が細くなった心筋とがそれぞれ集団を形成する傾向がある。



図7 DMD 骨格筋の組織像

筋線維の細胞質がエオジンに均一に染まり、やや張ったように見える筋線維は硝子様変性あるいはオベークファイバーと呼ばれ、かなり強い変性あるいは壊死を来した筋である。強い変化を受けた筋は異物としての処理をうけるため、筋細胞内にマクロファージが集合して壊死筋の貪食が行われる（右写真）。壊死筋の処理が終わったところは再生がおこる。細胞質がヘマトキシリンにやや紫色に染まり、筋の直径の細い、核が淡明で大きく明るく核小体の見られる筋が再生筋。再生筋は数本集合して存在することが多い。（5歳男児、外側広筋）

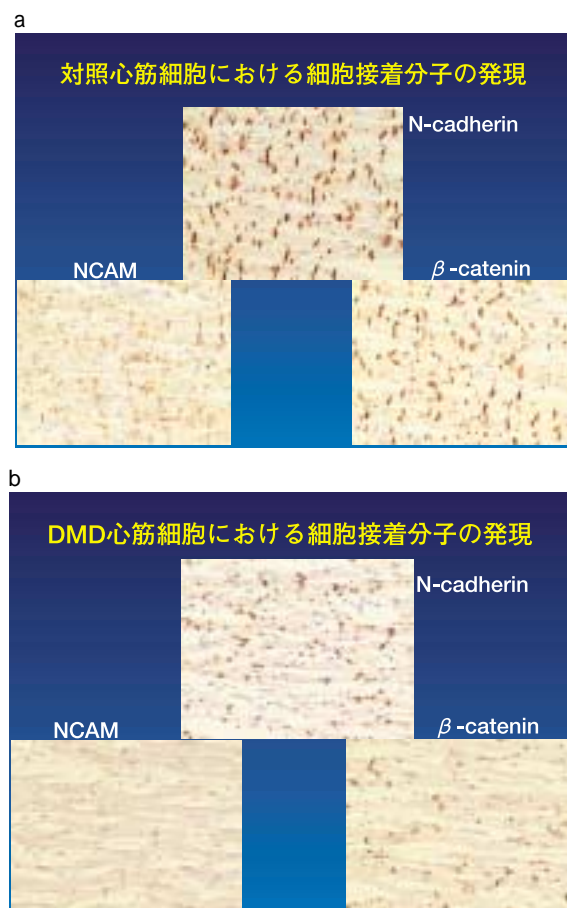


図8 細胞接着分子の発現（a. 対照心，b. DMD心）

細胞接着因子の NCAM, N-cadherin, β-cagtenin 免疫染色をおこない、その発現を調べた。a の対照心筋細胞では介在版にその発現が見られる。3つの細胞接着分子うち N-cadherin が最もよく染まっているが、他の2つもおおむねよくそまっていると判断した。b は DMD での細胞接着因子の発現をみているが、a に比べるといずれの発現も減弱している。

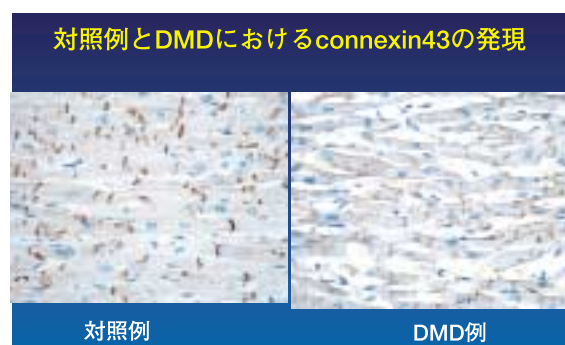


図9 Connexin43の発現

Connexin43の発現も対照心筋細胞に比して DMD 心筋細胞では減弱している。

なかった。また DMD 特異的な変化は見いだせなかった⁸⁾。心筋細胞間の興奮伝播は gap junction を介して行われており、DMD 例における心筋細胞の細胞接着分子の発現低下は心の興奮伝播の遅延や異常を引き起こし、収縮力低下や不整脈発生の一因になる可能性が示唆された⁸⁾。

おわりに

DMD 剖検心は重量減少、正常重量、重量増加の3群がほぼ1/3ずつあり、萎縮心から拡張型心筋症など多様な心臓病理所見を呈した。DMD 心組織像では置換性の線維化が特徴的であった。心筋変性は骨格筋ほど顕著ではなく、DMD に特異的な変化はなかった。DMD 心の心筋細胞介在板における細胞接着因子の発現が低下しており、収縮力低下や不整脈発生の一因になる可能性がある。

参考文献

- 1) Geisterfer-Lowrance, A. A. T., Kass, S., Tanigawa, G., Vosberg, H., *et al.*: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: A beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*, 62(5):999-1006, 1990
- 2) Towbin, J. A., Hejtmancik, J. F., Brink, P., Gelb, B., *et al.*: X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 87(6):1854-65, 1993
- 3) Li, D., Tapscoft, T., Gonzalez, O., Burch, P. E., *et al.*: Desmin mutation responsible for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 100(5):461-4, 1999
- 4) Kunkel, L. M., Monaco, A. P., Middlesworth, W., Ochs, H. D., *et al.*: Specific cloning of DNA fragments absent from

- the DNA of a male patient with an X chromosome deletion. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82 : 4778-4782, 1985
- 5) Hoffman, E. P., Brown, R. H., Kunkel, L. M.: Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell, 51 : 919-928, 1987
- 6) 和田美智子, 香川典子, 佐野壽昭: Duchenne 型筋ジストロフィー剖検登録例の統計学的解析. 神経内科, 54(5):453-458, 2001
- 7) Kostin, S., Rieger, M., Dammer, S., Hein, S., Richter, M., et al.: Gap junction remodeling and altered connexin 43 expression in the failing human heart. Mol. Cell. Biochem, 62(5):999-1006, 1990
- 8) 佐野壽昭, 和田美智子, 香川典子: 筋ジストロフィーの心臓病理: 神経内科, 62(6):547-552, 2005

Pathology of the dilated cardiomyopathy -autopsy study of the cardiac involvement in Duchenne muscular dystrophy-

Noriko Kagawa

Department of Morphological Laboratory Science, Major in Laboratory Science, School of Health Science, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Dystrophinopathies are due to mutations in the dystrophin gene on chromosome Xp21.1 and comprise the allelic entities Duchenne muscular dystrophy (DMD), Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. In all three entities, the heart is affected to various degrees. The cardiac involvement in autopsy cases with DMD is described.

The cardiac weight of DMD varied widely. Of 285 hearts, 109 were atrophic, 107 were within normal range, and 69 were hypertrophic. The incidence of dilated cardiomyopathy was highest in the hypertrophic group. The posterior and lateral left ventricular wall were most extensively replaced by scar tissue, especially, the outer wall was more affected.

The microscopic characteristics of cardiac involvement in DMD was the replacement of myocardium by connective tissue. The degenerative changes of myocardial fiber and fatty infiltration were also noticed, but no regenerative myocardial fiber was observed.

Expression of NCAM, N-cadherin, β -catenin and connexin 43 were investigated immunohistochemically. The immunoreactivity of these cell adhesion molecules was recognized at the intercalated disc of myocardial cell, although, in DMD the reactivity was weaker than in control cases. In DMD, reduced expression of these cell adhesion molecules can result in slowed ventricular conduction, which may contribute to the development of arrhythmia and heart failure.

Key words : DMD, cardiac involvement, pathology, cell adhesion molecules